

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-337528  
 (43)Date of publication of application : 24.12.1996

(51)Int.Cl. A61K 31/57  
 A61K 31/57  
 A61K 7/00  
 A61K 7/48  
 C07J 5/00

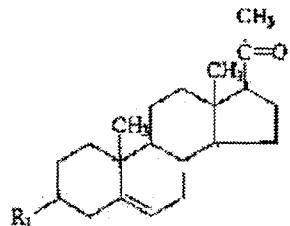
(21)Application number : 07-148623 (71)Applicant : ADVANCED SUKIN RES  
 KENKYUSHO:KK  
 (22)Date of filing : 15.06.1995 (72)Inventor : HASHIZUME RON  
 OTSUKI YOSHIKAZU  
 KAMODA HIRONOBU

## (54) SUPPRESSANT FOR MELANOGENESIS

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a compound, having beautifying and whitening effects, preventing or therapeutic effects on dermal stains or ephelides due to sunburn, etc., and high safety and effective in prevention, etc., of aging of the skin.

CONSTITUTION: This suppressant for melanogenesis contains a pregnenolone of the formula (R1 is a 1-18C carboxy, hydroxyl group or sulfate group) or its derivative, e.g. pregnenolone acetate as an active ingredient. The suppressant can be used in the form of a dermal preparation for external use and the amount thereof blended is preferably 0.5-5wt.% based on the total weight of the dermal preparation for external use. The suppressant can be prepared into a dosage form such as an ointment, a cream, an emulsion, a pack or a toilet lotion. Furthermore, the suppressant, together with an ultraviolet absorber, an ultraviolet scattering agent or an antiinflammatory agent, may be blended therein.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11) 特許出願公開番号

**特開平8-337528**

(43) 公開日 平成8年(1996)12月24日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/57	ADS	A 61 K 31/57	ADS	
	ADA		ADA	
7/00			7/00	G
				X
				U

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全7頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-148623	(71) 出願人	591062065 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所 神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番地1
(22) 出願日	平成7年(1995)6月15日	(72) 発明者	橋爪 論 千葉県柏市北柏1-7-20 スイートパレス北柏201
		(72) 発明者	大月 美和 茨城県つくば市春日2-26-2 斎間ハイツC-204
		(72) 発明者	鶴田 博伸 東京都世田谷区祖師谷4-8-10
		(74) 代理人	弁理士 石田 敏 (外3名)

(54) 【発明の名称】 メラニン生成抑制剤

(57) 【要約】

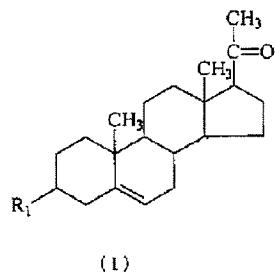
【目的】 本発明は、新規且つ有効なメラニン生成抑制剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明に係るメラニン生成抑制剤は、プログノロン又はその誘導体を有効成分として含有する。また、本発明に係るメラニン生成抑制剤は、優れた美白効果、日焼け等によるシミ・ソバカスの予防及び治療効果を有し、且つ安全性の高いものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の一般式(I)：

【化1】



{式中、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>のカルボキシル基、水酸基、又は硫酸基を表す。}により表されるプレグネノロン又はその誘導体を有効成分として含有するメラニン生成抑制剤。

【請求項2】 皮膚外用剤の形態にある、請求項1に記載のメラニン生成抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、プレグネノロン(pregnenolone)又はその誘導体を有効成分として含有するメラニン生成抑制剤に関する。メラニン生成抑制剤は、美白化粧料、皮膚老化防止剤、等として有用である。

【0002】

【従来の技術】 皮膚の老化現象の1つにシミ・ソバカスの色素沈着が在る。その成因は、未だ完全に解明されてはいないが、その成因の1つは、太陽光等からの紫外線がメラニンを産生するメラノサイトを活性化し、それによりメラニンが過剰に産生されることであると考えられている。このような観点から、シミ・ソバカスの治療剤又は防止剤として、紫外線吸収剤の他に、アスコルビン酸やハイドロキノン誘導体等の還元剤、コウジ酸やリノール酸等のチロシナーゼ阻害剤(例えば、特開昭63-284109号公報、特開平1-85907号公報を参照のこと。)、カテコール配糖体等を主成分とする美白剤(例えば、特開平4-1115号公報を参照のこと。)、フラボノイドを主成分とする美白剤(例えば、特開昭55-92305号公報を参照のこと。)、イソフェルラ酸を主成分とする美白剤(例えば、特開昭62-10312号公報を参照のこと。)、アゼライン酸を主成分とする美白剤(例えば、特開昭61-85307号公報を参照のこと。)、等が開発されてきた。一方、プレグネノロンは、天然由来のステロイドであり、プロゲステロンやコルチコステロイドの生合成中間体であり、そして皮膚に対する製薬用又は化粧用組成物として使用されている。プレグネノロンは、テストステロンやその中間代謝産物であるプロゲステロン等と並んで、

皮膚に対する老化防止効果及び若返らせ効果をもつことが報告されている(J. Soc. Cosmetic Chemists vol. 18, pp. 549, 1967)。その応用発明として、シワ防止用組成物の有効成分としての使用(米国特許第4,474,763号)及び刺激防止性及び乾燥防止性を有する組成物の有効成分としての使用(例えば、米国特許3,326,901号)が在る。また、最近では、プログネノロンは、それが抗アンドロゲン活性をもつことに注目して、過アンドロゲン作用の結果生じるニキビ、多毛症、男性型若はげ、等の皮膚病治療組成物として、使用されたりしている(特開昭62-249925公報)。しかしながら、プログネノロン又はその誘導体がメラニン産生抑制作用をもつこと、そしてこれを有効成分として含有せしめて美白剤を作り出すことは、現在、当業者に知られていない。

【0003】

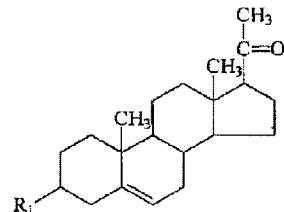
【発明が解決しようとする課題】 先に列挙した従来技術の美白剤は、いずれもその効果が不十分であり、シミ・ソバカスの予防及び治療に対する市場の関心が非常に高まってきた今日においては、より強いメラニン産生抑制作用をもつ美白剤の開発が望まれている。従って、本発明の目的は、より強いメラニン産生抑制作用をもつメラニン生成抑制剤を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、前記の課題を解決することができるメラニン生成抑制物質の探索を続けた結果、プログネノロン又はその誘導体が顕著なメラニン産生抑制作用をもつ化合物であることを発見し、本発明を完成するに至った。

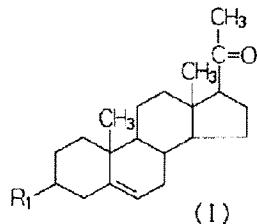
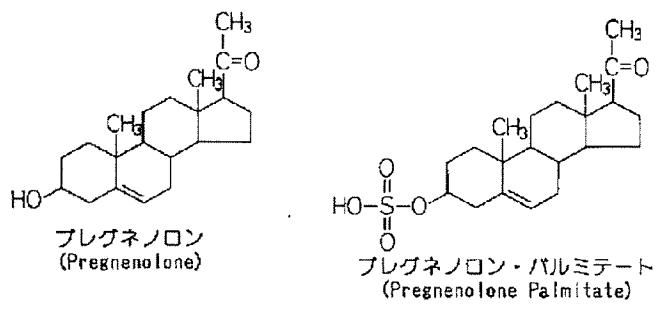
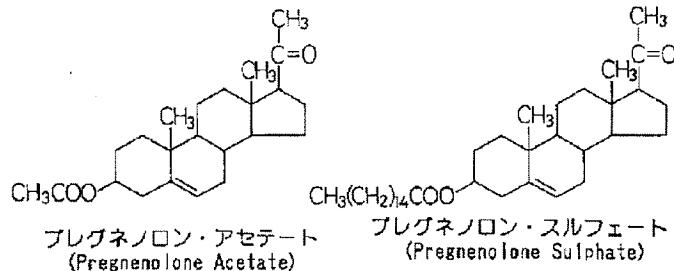
【0005】 すなわち、本発明に従って、以下の一般式(I)：

【化2】



{式中、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>のカルボキシル基、水酸基、又は硫酸基を表す。}により表されるプレグネノロン又はその誘導体を有効成分として含有するメラニン生成抑制剤を提供する。一般式(I)により表されるプレグネノロン又はその誘導体の中で、好ましい効果が得られる化合物として、以下に示すように、

【化3】



プレグネノロン ( $R^1 = OH$ )、プレグネノロン・アセテート ( $R^1 = CH_3COO$ )、プレグネノロン・パルミテート ( $R^1 = CH_3(CH_2)_4COO$ )、プレグネノロン・スルフェート ( $R^1 = HSO_4$ )、等を挙げることができる。

【0006】本発明に係るメラニン生成抑制剤は、日焼けによるシミ・ソバカス、色黒、等の発生並びに色素沈着症を予防及び治療することを目的とした皮膚外用剤の形態で、使用されることもできる。本発明に係るメラニン生成抑制剤を適用する場合、プレグネノロン又はその誘導体の配合量は、特に制限されないが、その皮膚外用剤の全重量当たり、好ましくは0.1～10重量%、より好ましくは0.5～5重量%であることができる。この配合量が0.1重量%未満である場合、色素沈着症の予防又は治療の目的を十分に達成することができないことがあり、また、その配合量が10重量%を超える場合、以下に述べるような剤形に調製する際に、溶解性、分散性、等の点でその調製が困難になる恐れがある。

【0007】本発明に係るメラニン生成抑制剤を、公知の方法で軟膏剤、クリーム、乳液、パック剤、化粧水、等の剤形に調製することができる。また、これらの剤形

配合量、等は、慣用例に従って当業者により適宜決定されることができる。これらの構成成分の種類、配合量、等は、以下の実施例により限定されるべきではなく、その目的の剤形を調製し得ることが知られている任意の種類、配合量、等であることができる。尚、これらの皮膚外用剤、薬剤、等の調製において、慣用のメラニン生成抑制剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、抗炎症剤、等を合わせて配合してもよい。

#### 【0008】

【実施例】以下の実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明の範囲は、これらの実施例により限定されなければならない。

#### 【0009】実施例1～4 並びに比較例1及び2

まず、本発明に係るメラニン生成抑制剤の有効成分であるプレグネノロン又はその誘導体のメラニン産生抑制作用に対する効果を評価する実験の結果を示す。

#### HM3KO 細胞白色化効果

細胞白色化効果の評価実験に使用した細胞は、ヒト皮膚由来のメラノーマ細胞系HM3KOである。この細胞系は、従来この種の実験において多用されてきたマウス由来の

胞内にメラニンを多く産生する性質を有し、本試験に使用する細胞として適するものである。また、本実験においてヒト皮膚由来の細胞系を使用することは、人体への応用を考慮した薬物評価法として、より適当であることができる。HM3K0 細胞を直径10cmの培養皿内に1 x 10<sup>5</sup> 個/皿の密度で蒔き、そしてウシ胎児血清を10% 含むダルベッコ変法イーグル培地を使用して37°Cにおいて24時間培養した。その後、プレグネノロン又はその誘導体をその培地中濃度が6.25~50 μM となるように添加し、そして6日間培養した。培養後、その細胞を集め、遠心分離により細胞ペレットを作り、そしてその色調を、肉眼観察により以下の4段階評価法：

+++ : 顯著な白色化を認める  
++ : 十分な白色化を認める  
+ : 僅かな白色化を認める  
- : 白色化を認めない

において白色化度を測定することにより評価した。

【0010】一方、比較例1 及び2 としてメラニン産生抑制作用有することが知られているハイドロキノン・モノベンジル・エーテル(特開昭61-227516 号公報を参照のこと。)とコウジ酸(特開昭63-2770619号公報を参照のこと。)をそれぞれ使用して実施例1~4 と比較した。結果を表1 中に示す。

【0011】

表1

濃度( μM)	実施例1 プレグネノロン		実施例2 プレグネノロン ・アセテート		実施例3 プレグネノロン ・スルフェート	
	6.25	12.5	25	50	6.25	12.5
6.25	+				+	+
12.5	++				++	++
25	+++				+++	+++
50						

【0012】

表1 続き

濃度( μM)	実施例4 プレグネノロン ・パルミテート		比較例1 ハイドロキノン モノベンジルエーテル		比較例2 コウジ酸	
	6.25	12.5	25	50	6.25	12.5
6.25	+				±	±
12.5	++				+	±
25	+++				++	±
50						+

表1 中から見られるように、プレグネノロン又はその誘導体は、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル及びコウジ酸よりも強い白色化作用を有している。

【0013】実施例5~8 及び比較例3

PUVA処置により有色モルモットA-1 において誘導される色素沈着の抑制試験

プレグネノロン又はその誘導体がインビトロにおいて培養細胞(HM3K0) の白色化作用を示すことは前述の通りであるが、さらに実験動物を使用したインビトロにおける試験においても同様の作用を示すか否かを調べるために、次のような試験を行った。本試験に使用した有色モルモットA-1 は、English 系の有色モルモットJY-8とハートレー系アルビノ・モルモットとの交配種であり、シナモン色の被毛をもち、紫外線により色素沈着を誘導される

ンとシェーバーにより剃毛した後、その背部に色素沈着を起こさせる部位を2 x 2 cmの正方形に区切って設けた。この部位に、30ppm の8-メトキシソラーレン(8-Methoxysoralen) 50 μl を塗布後、30分間放置し、そしてその部位に長波長紫外線UV-Aを、10J/cm<sup>2</sup> のエネルギー量において照射した。照射直後からその試験部位に2% プレグネノロン又はその誘導体のエタノール溶液を100 μl を塗布し、その後この塗布を1日2回の頻度で40日間連続して行い、そしてその色素沈着の程度を、ACI ジャパンのTIASによるデンシティメトリー解析を用いて、エタノールだけを塗布した対照と比較した。その結果、プレグネノロン又はその誘導体を塗布した部位が、対照に比較して、明らかに色素沈着の程度が軽減されていたことが、観察された。

沈着が弱い順に[1]～[5]の5段階の等級により評価した結果を示す。皮膚の明度は、使用した動物の個体間での差異があるため、明度の絶対値による評価を行わずに、動物個体毎に相対的に評価した。ここで、等級[1]は、色素沈着が誘導されていない、すなわち、紫外線が照射されていない皮膚の明度( $A_1$ )を指し、等級[5]は、薬剤を全く塗布されずに紫外線が照射された色素沈着の度合いが最も大きい皮膚の明度( $A_5$ )を指し、そして等級[2]～[4]は、それぞれ、上記等級[1]の明度と等級[5]の明度との差を3段階に内分する明度( $A_2$ ～ $A_4$ )を指す。すなわち

$$A_2 = A_1 + (A_5 - A_1) \times 1/4$$

$$A_3 = A_1 + (A_5 - A_1) \times 2/4$$

$$A_4 = A_1 + (A_5 - A_1) \times 3/4$$

である。

【0015】また、本試験においては、プレグネノロン又はその誘導体を塗布した部位に、副作用、例えば、炎症性の過敏反応の発生、例えば、紅斑の発生、は、見られず、それ故、プレグネノロン又はその誘導体が副作用を呈さない範囲内で有効にメラニンの生成を抑制することができる事を確認した。

表2

個体番号	実施例5		実施例6		実施例7	
	プレグネノロン	・アセテート	プレグネノロン	・スルフェート	プレグネノロン	・
1	3	3	3	4	4	
2	4	3	3	2	3	
3	2	3	4	2	3	
4	3	3	3	3	3	
5	2	2	2	3	3	
6	3	2	2	3	3	

【0016】

個体番号	実施例8		表2 続き	
	プレグネノロン	・パルミテート	比較例3	エタノールのみ
1	3	4	対照	
2	2	5		
3	3	5		
4	3	4		
5	3	5		
6	2	5		

【0017】以下の実施例9～13において、本発明に係るメラニン生成抑制剤の配合の例を挙げる。

実施例9(軟膏剤1)

成分		重量部
A	プレグネノロン	1
	白色ワセリン	25
	ステアリルアルコール	22
B	プロピレングリコール	12
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	精製水	残量

全量

100

Aに属する成分を湯浴上で溶かし(油相)、そして別に

軟膏剤1を得た。

Bに属する成分を加熱溶解する(水相)。得られた油相に水相を添加し、攪拌して乳化させ、そして冷却して、

【0018】

実施例10(軟膏剤2)

A	ブレグネノロン・アセテート	5
	白色ワセリン	40
	セタノール	15
	セスキオレイン酸ソルビタン	5
	ラウロマクロゴール	0.5
B	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	精製水	残量

全量 100

A に属する成分を湯浴上で溶かし(油相)、そして別に  
B に属する成分を加熱溶解する(水相)。得られた油相  
に水相を添加し、攪拌して乳化させ、そして冷却して、

実施例11(乳液)

成分	重量部
A ブレグネノロン・スルフェート	0.5
シリコーンKF56	2
ミリスチン酸イソプロピル	3
POE(20)POP(4)セチルエーテル	1
B グリセリン	3
ハイビスワコー105	0.2
エタノール	5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100

上記配合物群A 及びB を70°Cにおいてそれぞれ溶かし、  
そしてB にA を添加し、そして均一に乳化させて、乳液

とした。

【0020】

実施例12(パック剤)

成分	重量部
ブレグネノロン・パルミテート	3
エタノール	10
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	5
ポリエチレングリコール4000	1
ポリビニルアルコール	10
酢酸ビニル樹脂エマルジョン	13
酸化チタン	12
オリーブ油	3
スクワレン	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100

上記の各成分を均一に溶かしてパック剤を得た。

【0021】

実施例13(化粧水)

成分	重量部
----	-----

グリセリン	4
1,3-ブチレングリコール	4
エタノール	7
POE(20) オレイルアルコール	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量	100
----	-----

精製水に、グリセリン及び1,3-ブチレングリコールを溶解して、水溶液を得た。一方、別にエタノール、ブレグネノロン・スルフェート及びPOE(20) オレイルアルコールを混合した。この混合物を上記水溶液に添加し、溶解し、そして濾過して、化粧水を得た。

【0022】

【発明の効果】これまで説明してきたように、本発明は、新規且つ有効なメラニン生成抑制剤を提供することができ、そしてこれらを配合した化粧料は、優れた美白効果と、日焼け等によるシミ・ソバカスの予防及び治療効果を有し、且つ安全性の高いものである。

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	7/48		A 6 1 K	7/48
C 0 7 J	5/00		C 0 7 J	5/00